

Комментарии к рекомендациям Европейской антиревматической лиги по применению системной глюкокортикоидной терапии при ревматических болезнях

В.Г. Барскова, Т.М. Решетняк, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В сентябре 2008 г. исполнится 60 лет со дня первого применения кортизона у больной ревматоидным артритом (РА). Несмотря на более чем полувековой период после внедрения глюкокортикоидов (ГК) в терапевтическую практику, они до сих пор занимают одно из первых мест в противовоспалительной терапии. ГК являются экстраординарными гормонами. Основными эндогенными ГК являются кортизол (гидрокортизон) и кортизон, которые в норме продуцируются железами внутренней секреции — надпочечниками. Механизм действия ГК многогранный. Под влиянием ГК изменяется картина красной и белой крови, развивается эозинопения, лимфопения и нейтрофилия. ГК оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее действие. Они обладают также иммуносупрессивными свойствами, но в отличие от цитостатиков иммуносупрессия не связана с митостатическим действием. Оно обусловлено суммарным результатом подавления разных этапов иммуногенеза. Кортизон и позже гидрокортизон — одни из первых ГК, применение которых при угрожающих жизни состояниях помогло выжить тысячам больных. ГК выпускают в виде таблеток, крема или в инъекционной форме. Они активно влияют на углеводный и белковый обмен, но менее активны в отношении водно-солевого обмена, вызывают увеличение выделения азота с мочой.

Термин «глюкокортикоиды» связан с их способностью стимулировать отложения гликогена в печени и повышать содержание глюкозы в крови. Влияя на активность практически всех клеток организма, они вовлекаются в патогенез многих болезней, но вызывают целый спектр нежелательных явлений, когда назначаются в терапевтических целях. В литературе нет окончательной оценки соотношения «риск/преимущество» при применении ГК. Именно этот факт и привел к необходимости создания основанных на доказательствах рекомендаций по применению ГК для обеспечения более обоснованного и успешного их применения при ревматических болезнях.

В создании рекомендаций принимало участие 20 экспертов, среди которых, помимо врачей, были 1 пациент и 1 эксперт по здоровью населения. Использовался стандартный метод выработки рекомендаций Европейской антиревматической лиги.

Рекомендации

1. Перед назначением терапии ГК врачу необходимо информировать пациента об особенностях лечения, а также о его возможных побочных эффектах. Если планируется длительное применение ГК, желательно ведение «глюкокортикоидной карты» (дневника), в которую заносят дату начала терапии, начальную дозу, данные о последующем ее снижении и поддерживающем режиме.

Уровень доказательности IV.

Несмотря на кажущийся низкий уровень доказательности этой рекомендации, основанной только на мнении экспертов, детальное обсуждение частых побочных эффектов препаратов является неотъемлемой частью ведения и образования пациентов при лечении любой болезни.

Лечение ГК всегда приводит к развитию тех или иных нежелательных реакций. Безопасных доз ГК не существует. Неясно, почему у одних больных осложнения развиваются быстрее, а у других — медленнее. В целом частота побочных эффектов нарастает при увеличении дозы и длительности приема ГК. Иногда выраженность побочных эффектов зависит от состояния органов, на функцию которых оказывают влияние ГК. Например, больные с постменопаузальным остеопорозом более чувствительны к развитию ГК-индуцированного остеопороза.

Побочное действие терапии ГК непосредственно связано с фармакологическими эффектами этих препаратов. К ним относятся клинические проявления, характерные для синдрома Кушинга, супрессия оси гипоталамус—гипофиз—надпочечник, подавление нормальных воспалительных и иммунологических реакций и отрицательный азотистый баланс. При этом ГК-индуцированный синдром Кушинга по

спектру клинических проявлений отличается от спонтанного синдрома Кушинга. При спонтанном синдроме Кушинга практически не встречаются такие характерные клинические проявления ятрогенного синдрома, как доброкачественное повышение внутричерепного давления, глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, панкреатит и аваскулярный некроз, которые развиваются на фоне длительного приема больших доз ГК. В то же время артериальная гипертензия, образование угрей, нарушение менструального цикла, гирсутизм и вирилизация, импотенция у мужчин, стрии и пурпура чаще наблюдаются при спонтанном синдроме Кушинга, а увеличение массы тела, психические нарушения, отеки и ухудшение заживления ран в одинаковой степени характерны для обеих форм синдрома.

В связи с этим важно учитывать, что ожидания эффекта от терапии у больных и у врачей могут различаться, поэтому пациентам необходимо описать обе перспективы. Примером такой ситуации может служить назначение высоких доз ГК при волчаночном нефрите, когда конечной целью для врача является купирование симптомов нефрита. Больной же в данной ситуации может не понимать значения протеинурии и ее контроля, а сконцентрироваться на развивающихся симптомах болезни Иценко – Кушинга. Это может приводить к недовольству лечением, депрессии и не соблюдению рекомендаций врача. Так, 68% больных, принимающих ГК, необходимо повторно разъяснять потенциальные побочные эффекты такой терапии, что важно для понимания серьезности заболевания, в итоге повышается комплаентность и улучшается исход болезни. Вместе с тем в ряде контролируемых исследований продемонстрировано, что информированность в отношении побочных явлений может породить беспокойство у больных (например, назначение ГК в пожилом возрасте вызывает беспокойство в отношении возможного развития ГК-остеопороза, а в перименопаузальном периоде – в отношении раннего наступления менопаузы).

Необходимость ведения специальных дневников (ГК-карт) основана только на мнении экспертов (по аналогии показанной эффективности использования таких карт при приеме метотрексата).

2. Начальная доза, дальнейшее снижение и длительная поддерживающая доза зависят от ревматического заболевания, его активности, факторов риска прогрессирования и индивидуального ответа больного. Выбор определенного времени приема может быть важным, учитывая циркадный ритм как болезни, так и естественной секреции ГК.

Уровень доказательности I–III.

При ревматической полимиалгии и гигантоклеточном артериите было показано, что пациентам, нуждающимся в низкой начальной дозе, в дальнейшем требовалась и низкая поддерживающая доза, у них от-

мечалось меньше рецидивов и низкая токсичность. Это говорит только о том, что у больных с небольшой активностью процесса не стоит использовать высокие дозы ГК, так как и небольшие дозы могут быть эффективны. При раннем РА применение низких доз ГК основано не только на имеющихся симптомах болезни, но и на «суставно-сберегающем» эффекте при длительном приеме этих препаратов, что позволило категоризировать ГК как болезньюмодифицирующие препараты (уровень доказательности IA).

Дозозависимая связь между приемом ГК и развитием таких осложнений, как диабет, артериальная гипертензия и остеопороз, показана косвенно, но с достаточной степенью доказательности (уровень доказательности IIВ–III).

При выборе времени приема ГК необходимо учитывать циркадные ритмы болезни (например, утреннюю скованность при РА), сывороточный уровень провоспалительных цитокинов, максимальная выработка которых происходит в начале дня (по крайней мере при РА предпочтительность утренней дозы доказана – IV).

3. При принятии решения начать терапию ГК, нужно выявлять и при наличии показаний лечить сопутствующие болезни и факторы риска побочных эффектов. В данный список входят артериальная гипертензия, пептические язвы, недавние переломы, катаракта или глаукома, инфекции, в том числе хронические, дислипидемия, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Уровень доказательности IV.

Хотя перечисленные побочные эффекты ГК хорошо известны и рекомендация достаточно веская, однако нет доказательств того, что такое лечение может быть эффективным. Вероятно, особенно важно оценить «риск/преимущество» данной терапии. На деле это бывает крайне сложно не только при системных болезнях соединительной ткани. Так, в недавно проведенном в Институте ревматологии РАМН исследовании эффективности и безопасности коротких курсов терапии ГК при подагре была показана высокая частота развития побочных эффектов у больных из группы риска (высокая частота артериальной гипертензии, метаболического синдрома, ожирения и т.д.). Больные, включенные в исследование, имели крайне тяжелое течение подагрического артрита: у них отмечались либо неэффективность НПВП, либо абсолютные показания к их отмене. По сути не оставалось иного терапевтического выхода, кроме назначения ГК. В итоге почти у половины больных удалось купировать артриты. В другой клинической ситуации выбор может быть более очевидным. Например, следует отказаться от назначения сверхвысоких доз ГК (так называемой пульс-терапии) у больных с текущей инфекцией или высоким АД. Такая отсрочка необходима для купирования инфекции или стабилизации АД на более низких значениях. Безусловно, необходим мониторинг

сопутствующих состояний. Так, при системной красной волчанке (СКВ) на фоне диабета (хотя подобное сочетание отмечается редко) назначение ГК усугубляет гипергликемию и при оценке механизма поражения почек, нервной системы, других органов приходится учитывать вклад двух серьезных заболеваний.

4. При длительном лечении необходимо придерживаться минимальной дозы ГК с дальнейшим ее уменьшением в случае ремиссии заболевания или низкой его активности. Причины, по которым терапия ГК продолжается, должны регулярно пересматриваться и контролироваться.

Уровень доказательности IV.

Эта рекомендация также основана только на мнении экспертов, хотя внешняя валидность ее высока, так как развитие остеопороза и других побочных эффектов зависит от дозы и длительности терапии ГК. Рекомендация абсолютно приложима к больным с хронической тофусной подагрой, сопровождающейся полиартритом, когда иного клинического решения, кроме назначения ГК перорально, может не быть. При этом нужно оговориться, что под длительным приемом подразумевается неделя, при этом снижать дозу и прекращать прием ГК необходимо так быстро, как это позволяет клиническая ситуация. Если прием ГК необоснованно затягивается, побочные эффекты и дальнейший рост подкожных тофусов будут гарантированы. В другой клинической ситуации, у больных СКВ, особенно в случаях прогрессирующего поражения жизненно важных органов (например почек, ЦНС или легких), начальная доза ГК всегда должна быть высокой. Так, при волчаночном нефрите «подавляющая доза» составляет не менее 1 мг/кг, продолжительность назначения максимальной дозы и темп ее снижения зависят от скорости и глубины ответа на терапию. Необходимо также помнить, что при системных заболеваниях соединительной ткани полную отмену ГК трудно представить даже в период лекарственно-индуцированной ремиссии.

5. При лечении ГК пациент должен мониторировать индивидуальные факторы риска побочных эффектов, зависящие от дозы и длительности приема ГК: масса тела, АД, периферические отеки, сердечная недостаточность, уровень сахара в крови и моче, внутриглазное давление.

Уровень доказательности IV.

Нет прямых доказательств этой рекомендации, полученных в исследованиях соответствующего дизайна. Однако, учитывая то, что риск побочных явлений зависит от дозы и длительности приема ГК, мониторинг состояния пациента должно проводиться с учетом этого. Мониторирование особенно полезно в тех случаях, когда побочные явления развиваются часто, но их можно предупредить, лечить. Цена мониторинга невысока, и оно вполне доступно в обычной практике. Побочные эффекты ГК хорошо известны:

- метаболические и гормональные — угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сахарный диабет, гирсутизм, аменорея, импотенция, отрицательный кальциевый баланс и как следствие — остеопороз, гипокалиемия, эпидуральный липоматоз, дислипидемия, атеросклероз;

- желудочно-кишечные — усиление аппетита, тошнота, рвота, хронический гастрит, пептические язвы, перфорация кишечника, панкреатит;

- кожные — истончение кожи, стрии, пурпура, акне, панникулит;

- психоневрологические — психические расстройства, повышение внутричерепного давления;

- офтальмологические — задняя субкапсулярная катаракта, глаукома;

- прочие — миопатия, отеки, артериальная гипертензия, аллергические реакции, аваскулярный некроз, ухудшение заживления ран, повышение восприимчивости к инфекциям.

Немодифицируемые побочные эффекты также должны выявляться, так как они важны для дальнейшей судьбы больного и могут быть суррогатными маркерами других побочных явлений, так как отражают индивидуальную чувствительность к ГК.

6. Если больной принимает преднизолон в дозе > 7,5 мг/сут дольше 3 мес, должны быть дополнительно назначены препараты кальция и витамина D. Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами для снижения риска ГК-остеопороза должна базироваться на наличии факторов риска последнего и результатах денситометрии.

Уровень доказательности I.

Доказано, что кальций и витамин D снижают риск ГК-индуцированной потери костной ткани и переломов, однако полностью не предупреждают потерю костной ткани в отличие от бисфосфонатов. Следующие факторы риска должны учитываться при назначении бисфосфонатов: низкий индекс массы тела, женский пол, пожилой возраст, постменопаузальный период. Американской коллегией ревматологов опубликованы рекомендации по лечению ГК-индуцированного остеопороза и предложен ряд алгоритмов для решения вопроса о назначении бисфосфонатов. При этом учитываются доза ГК, наличие переломов в анамнезе, возраст, пол, менопауза и индекс массы тела.

7. Больные, принимающие ГК и НПВП, должны получать гастропротективную терапию (ингибиторы протонной помпы или мизопростол с заменой НПВП на селективный ингибитор ЦОГ 2).

Уровень доказательности I.

Рациональность этой рекомендации основана на данных исследований, в которых были показаны желудочно-кишечная токсичность при изолированном приеме ГК и эффективность гастропротективных режимов при применении стандартных НПВП. Ингибиторы протонной помпы и мизопростол снижают

риск язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих стандартные НПВП, а ингибиторы ЦОГ 2 вызывают меньшую желудочно-кишечную токсичность по сравнению с неселективными НПВП у больных с РА. При назначении НПВП нужно принимать во внимание кардиоваскулярные факторы риска. Т.М. Решетняк и соавт. при исследовании клинко-эндоскопического состояния слизистой оболочки желудка у больных СКВ отметили связь между приемом ГК и наличием антрального гастрита. В то же время у 80% больных СКВ на фоне приема ГК выявлялся *H. pylori*. Поэтому у больных с рецидивирующими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, длительно принимающих ГК, при выявлении *H. pylori* проведение соответствующей терапии оказывается достаточно эффективным.

8. Больные, получающие терапию ГК более 1 мес, при планировании хирургического лечения нуждаются в адекватной заместительной терапии ГК для избежания развития надпочечниковой недостаточности.

Уровень доказательности IV.

Возникновение надпочечниковой недостаточности вследствие операционного стресса было описано в 1950 г. Считается, что больные с РА и ревматической полимиалгией имеют относительную надпочечниковую недостаточность, которая может стать более выраженной при хирургическом вмешательстве. Частота и длительность ГК-индуцированной надпочечниковой недостаточности зависят, помимо возможной индивидуальной чувствительности, от типа препарата, дозы и длительности терапии. Если терапия ГК проводится менее 3 нед или по альтернативному пути дозирования, риск подавления гипоталамо-питуитарно-адреналовой оси не исключается, как не исключается и дозозависимый риск. При умеренном хирургическом вмешательстве предлагается использовать единичную дозу 100 мг гидрокортизона внутривенно, при обширном вмешательстве – 100 мг гидрокортизона внутривенно перед анестезией и далее 4-кратно каждые 8 ч. Помимо надпочечниковой недостаточности, хирургические вмешательства у больных СКВ могут способствовать развитию обострения, для профилактики которого обычно в день операции больного переводят на парентеральное (внутривенное) введение 6-метилпреднизолона в дозе не менее 250 мг/сут, в последующие 3–5 дней продолжают вводить 6-метилпреднизолон по 250 мг/сут, при благоприятном течении послеоперационного периода и отсутствии признаков обострения на 5–6-й день больной может вернуться к дооперационной дозе перорального ГК.

9. ГК во время беременности не представляют дополнительного риска для матери и ребенка.

Уровень доказательности IV (для матери), I–III (для ребенка).

Считается, что у беременных спектр побочных явлений при приеме ГК не отличается от такового у других больных, принимающих ГК. Возможно, что беременные и кормящие женщины находятся в зоне большего риска, однако это не доказано. Дексаметазон плохо метаболизируется плацентой, поэтому высокие дозы препарата проходят через плацентарный барьер, что используется в лечении недоразвития легких или при сердечной патологии (блокады иммуноопосредованные) у плода. Наоборот, доступность преднизона, преднизолона и метилпреднизолона для плода составляет всего 10% от дозы, получаемой матерью, что делает их применение предпочтительным у беременных с ревматическими и другими заболеваниями. Считается также, что ГК до или во время беременности не влияют на развитие плода, но в высоких дозах могут являться причиной низкой массы при рождении. Также нет данных о тератогенном эффекте или об увеличении инфекционных осложнений. ГК минимально экскретируются с грудным молоком и считаются безопасными при приеме в дозе не более 12 мг/сут. Влияние на новорожденного можно минимизировать при исключении кормления в первые 4 ч после приема ГК.

10. У детей, принимающих ГК, необходимо регулярно контролировать линейный рост и при его задержке назначать гормон роста.

Уровень доказательности I.

ГК могут вызывать задержку роста у детей. Показано увеличение роста у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получающих заместительную терапию. Если определяется задержка роста, требуются лабораторное подтверждение и консультация педиатра, имеющего опыт работы с гормоном роста. Однако имеется ряд препятствий для такой терапии: необходимость ежедневных инъекций, относительно малый прирост, высокая стоимость лечения (от 15 000 до 50 000 евро в зависимости от массы тела ребенка).

В данной публикации наряду с рекомендациями Европейской антиревматической лиги мы представили и собственные комментарии к ним. Безусловно, рассмотреть все клинические ситуации и вопросы, возникающие в повседневной практике ревматолога, сложно. Тем не менее, мы надеемся, что данный краткий обзор поможет врачу при принятии конкретных клинических решений и выборе оптимальной терапии.